

USE OF STATIN DERIVATIVE IN EYE DISEASE THERAPY

Publication number:	JP3034934 (A)	Also published as:
Publication date:	1991-02-14	<input checked="" type="checkbox"/> EP0402203 (A2)
Inventor(s):	DEINO NISATO; JIERARUDO RU FUURU +	<input checked="" type="checkbox"/> EP0402203 (A3)
Applicant(s):	SANOFI SA +	<input checked="" type="checkbox"/> US5134124 (A)
Classification:		<input checked="" type="checkbox"/> FR2647675 (A1)
- International:	A61K38/00; A61K38/55; A61P27/02; A61P27/06; C07K5/06; A61K38/00; A61K38/55; A61P27/00; C07K5/00; (IPC1- 7); A61K37/02; C07K5/06	<input checked="" type="checkbox"/> CA2018209 (A1)
- European:	A61K38/00A; A61K38/55A; A61K38/55A	
Application number:	JP19900147185 18900605	
Priority number(s):	FR19890007410 18890605	

Abstract of JP 3034934 (A)

PURPOSE: To obtain a medicinal composition comprising a specific statin derivative and effective in control of intraocular pressure and treatment of high intraocular pressure, glaucoma and diabetic retinopathy. CONSTITUTION: This medicinal composition comprises N-(3-pyridylpropionyl)-phenylalanylhistidyl(cyclohexyl)isatyl-N-(1,3-dihydroxy-2-methylpropyl) isoleucineamide as an active ingredient. The compound can be only alone used, but can preferably be used as a combination of adrenergic α -blocker (e.g. thymol maleate) useful for lowering intraocular pressure by itself. Thereby, the dose of α -blocker can be decreased to minimize undesirable effect. Rise of intraocular pressure related to steroid use can be decreased by combinedly using with a antiinflammatory agent.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑫ 公開特許公報 (A) 平3-34934

⑬ Int.Cl.⁵
A 61 K 37/02
// C 07 K 5/06

識別記号 ABL
Z

序内整理番号 8615-4C
8318-4H

⑭ 公開 平成3年(1991)2月14日

審査請求 未請求 請求項の数 12 (全5頁)

⑮ 発明の名称 眼病治療におけるスタチン誘導体の使用

⑯ 特 願 平2-147185

⑰ 出 願 平2(1990)6月5日

優先権主張 ⑯ 1989年6月5日 ⑯ フランス(FR) ⑯ 89 07410

⑱ 発 明 者 デイノ・ニサト フランス国、34680 サン・ジョルジュ・ドルケ、リュ・ドウ・テル・ルージュ 2

⑲ 発 明 者 ジエラルド・ル・フー フランス国、95160 モンモランシ、リュ・デ・カリエール 19テル

⑳ 出 願 人 サノフイ フランス国、75008 パリ、アブニユ・ジョルジュ・サンクエム 40

㉑ 代 理 人 弁理士 鈴江 武彦 外3名

明細書

1. 発明の名称

眼病治療におけるスタチン誘導体の使用

2. 特許請求の範囲

(1) 眼病治療のための医薬の製剤への、N-(3-ビリジルプロピオニル)フェニルアラニルヒステジル(シクロヘキシル)スクチル-N-(1,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)イソロイシンアミドの使用。

(2) 前記化合物が、局所的に使用し得る眼科用賦形剤と組合せて使用される請求項1記載の使用。

(3) 前記化合物が、組織的に投与し得る賦形剤と組合せて使用される請求項1記載の使用。

(4) アドレナリン作動性β-ブロッカーと組合せて使用される請求項1ないし3のいずれか1項に記載の使用。

(5) 前記アドレナリン作動性β-ブロッカーがマレイン酸チモールである請求項4記載の使用。

(6) ステロイド系抗炎症剤と組合せて使用される請求項1ないし3のいずれか1項に記載の使用。

(7) 局所眼科用形態にある請求項1記載の化合物と、製剤学的に許容し得る形態にあるステロイドとを、別々に具備するキット。

(8) 前記ステロイドが局所眼科用形態にある請求項7記載のキット。

(9) ステロイド系抗炎症剤の使用に関連する高眼内圧力の治療に有用な医薬組成物であって、請求項1記載の化合物と製剤学的に許容し得る賦形剤を含有する医薬組成物。

(10) アドレナリン作動性β-ブロッカー化合物をさらに含有する請求項9記載の医薬組成物。

(11) 前記アドレナリン作動性β-ブロッカーア化合物がマレイン酸チモールである請求項10記載の医薬組成物。

(12) 睑球筋性網膜症に有用な医薬組成物であって、請求項1記載の化合物と、製剤学的に許容し得る賦形剤を含有する医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

この発明は、緑内障および糖尿病性網膜症のような眼病の治療におけるスタチン (statin) 誘導体の使用に関する。

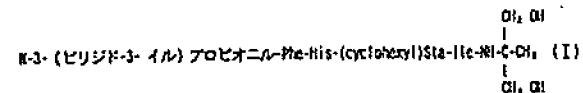
緑内障は、他の症状の中でも、ゆっくりとしたもしくは急速な眼内圧力の上昇に特徴付けられる眼病である。緑内障は視神経組織の破壊につながり、失明という結果をもたらすことがあり得る。

緑内障の主な治療の一つは、眼内圧力を減少させることである。現在知られている緑内障治療の医薬は、使用が困難である。例えば、ビロカルビンは局所的な副作用を有し、一方、エビネフリンまたはアドレナリン作動性 β -ブロッカー (チモロール) のような有効成分は、心臓血管疾患を抱っているか、もしくはこれらの薬剤の一般的な心臓血管作用に耐えることができない患者に対しては使用することができない患者に対しては使用することが困難である。

特許出願 WO 87/02581 には、過度の眼内圧力の減少および制御を目的とする医薬の調製のためのレニン阻害剤が記述されている。

- 3 -

N-(1,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル) イソロイシンアミドである。



(ここで、Pho は (L)-フェニルアラニン残基、His は (L)-ヒスチジン残基、Ile は (L)-イソロイシン残基、および (cyclohexyl)Sta はシクロヘキルスタチン残基、すなわち、(3S,4S)-4-アミノ-5-シクロヘキシル-3-ヒドロキシベンタン残基である)

この化合物 (I) の pH 7.4 でのヒト血漿レニンの阻害活性を、特許出願 EP 211 744 に記載の方法に従って測定した。化合物 (I) の 50% 阻害濃度 (I_{50}) は 10^{-12} M である。

特許出願 WO 87/02581 には、レニン阻害剤としてそのように高い活性を有する化合物は記載されていない。

緑内障の治療のために、この発明はさらに、他の有効成分と組合せての化合物 (I) の使用に関する

別の段落である糖尿病性網膜症は、一般に、約 15 年糖尿病を患った後に観察される。それは、眼底に小動脈瘤の形で現われ、視力を低下させる血管増殖を招くことがある。

現時点では、糖尿病性網膜症に対抗する治療法はほとんど存在しない。言及すべき例は、ヘビ母の脊髄分離とのヘパリンの使用である。

真正糖尿病を患っている患者においては、血漿タンパクレベルの増加を見出すことが可能である (J.A.Luescherら、New England J.Med., 1985, 312 (22), 1412-1417)。

この発明は、眼病治療、特に眼内圧力の制御および高眼内圧力、緑内障および糖尿病性網膜症の治療を目的とする医薬の調製への、著しく活性なレニン阻害剤の使用に関する。

その使用がこの発明の主題を形成する、著しく活性なレニン阻害化合物が、特許出願 EP 211 744 に記載されている。その化合物は、下記式で表わされる N-(3-ビリジルプロピオニル) フェニルアラニルヒスチジル (シクロヘキシル) スタチル

- 4 -

する。化合物 (I) と組合せて使用される有効成分は、それ自体眼内圧力の低下に有用であるアドレナリン作動性 β -ブロッカー、または眼内圧力を上昇させる副作用を有する抗炎症剤、特にステロイド系抗炎症剤もしくはコルチコステロイド、のいずれかであり得る。

この発明は、さらに、化合物 (I) を含有し、ステロイド系抗炎症剤を用いた治療に伴って上昇した眼内圧力の治療を目的とする医薬組成物に関する。

この発明による医薬組成物は、溶液、懸濁液もしくは軟膏のような眼の局部投与に適した眼科用医薬組成物の形態、または経口、注射、経皮もしくは吸入による組織的な投与に適した医薬組成物の形態のいずれかで投与される。

この発明は、さらに、一方に局部眼科用 (topical ophthalmic) 試験剤中の化合物 (I)、および他方に緑内障治療のための局部眼科用試験剤中の抗炎症剤を含む組合せに関する。

この発明による处方には、0.000001ないし 1 倍

- 5 -

- 6 -

量%、特に 0.00001ないし 0.1重量%の化合物(I)を含むことができる。各投与単位には、1mgないし 50mg、特に 5mgないし 25mgの化合物(I)が含まれる。

前出の記述において使用した「高眼内圧力の抑制」という表現は、眼内障の診断を可能にする最初の徵候である高眼内圧力を抑制し、低下させ、および緩和することを意味する。この表現は、また、この発明に従い、化合物(I)を使用することによって達成された眼内圧力の低下が、十分な時間、例えば連続した2回の投与の間持続することも意味する。

眼内障の治療の場合、化合物(I)は、眼内圧力の減少を目的とする有効成分のみとしての、またはアドレナリン作動性 β -ブロッカー、例えばマレイン酸塩の形態にあるチモロールのような眼内圧力の低下を目的とし、異なる機構によって作用する他の有効成分と組合せた医薬組成物に用いることができる。眼内圧力の低下への β -ブロッカーの利用は公知である。このため、チモロール

- 7 -

各有効成分の量は、疾患の重さおよび患者個々の応答によって変えることができる。

眼内圧力の減少を可能にする組成物中の各有効成分の濃度は変更可能であり、それより下では組成物が不活性であるという下限を有する。この下限は、有効投与量の約 5%であり、患者の年齢および身長、疾患の重さ、および使用される β -ブロッカーの能力に依存する。

級への、または組織的なステロイド系統炎症剤の使用に関連する眼内圧力の上界は、化合物(I)の投与によって減少させることができる。ステロイド系統炎症剤には、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、フルニソリド、ベクロメタゾン、アルクロメタゾン、クロロコルトロン、ジフロラゾン、アルシノリド、フルオシノニド、フルオシノロン、デソキシメタゾン、メドリゾン、パラメタゾン、9,21-ジクロロ-17-(フラン-2-イルカルボニル)オキシ-11-ヒドロキシ-16-メチル- α -ブレグナ-1,4-ジオン-3,20-ジオン、フルオロメトロン、およびそれらの製剤学的に許容し得る塩およびエ

- 9 -

が、0.25mg/100mlもしくは0.50mg/100mlの溶液を1日当たり1ないし2滴の割合で使用する眼内障の局所的な治療に処方される。しかしながら、この製品は、その心臓血管系に対する活性および副作用のために、注意深く使用しなければならないことが知られている。

この発明の一つの特徴によると、マレイン酸チモロールのような β -ブロッカーとの化合物(I)の使用は、通常の β -ブロッカー投与量の減少と同時に眼内圧力の同等の低下が観察されることを可能にすることが明らかである。これにより、 β -ブロッカーによる好ましくない効果を最小にすることが可能になるであろう。

そのような組合せ治療を行なうために、 β -ブロッカーと化合物(I)とは、好ましくは、製剤中に含有される眼科用組成物の形態で一緒に投与される。その単位投与形態には、好ましくは、5ugないし 125ugのアドレナリン作動性 β -ブロッカーおよび 5ngないし 0.1mgの化合物(I)が含有される。

- 8 -

ステルが含まれる。

眼内圧力の上界は、これらの薬剤のいかなる投与形式でも引き続いて起こり得る。投与形式には、組織的投与（一般に経口）、または局所注射、例えば涂抹形態での注射、および特に局所もしくはガラス体内眼内注射がある。化合物(I)は、ステロイドの抗炎症活性を妨げることなく、高い眼内圧力を低下させるためにステロイド処置の後に投与ができる、また、眼内圧力を上昇させるステロイドの効果を抑制するためにステロイドと一緒に投与することもできる。

この発明によると、投与形態のどのような組合せも、抗炎症ステロイドおよび化合物(I)の組合せの投与に用いることができる。すなわち、両方の薬剤が経口用形態にあるもの、もしくは両方が局所用形態にあるもの、もしくは一方が経口用形態にあり他方が局所用形態にあるもの、もしくはステロイドが局所注射用の形態にあり化合物(I)が局所用形態にあるものを用いることができ、好ましい組合せはステロイドおよび化合物

- 10 -

(1) の両方を含有する局所製剤用組成物である。組織的投与もしくは点眼 (ophthalmic administration) によるステロイド系抗炎症剤の使用に関する高眼内圧力を減少および制御する方法にも、この薬剤および化合物 (1) の分離投与が含まれる。この発明が、2つの分離単位、すなわち、化合物 (1) を含有する医薬組成物およびステロイドを含有する医薬組成物を具備するキットに関するもの、このためである。好ましくは、そのようなキットは化合物 (1) の局所製剤用組成物とステロイドの医薬組成物を具備している。特に好ましくは、このキットは2つの局所製剤用組成物を具備し、一方は化合物 (1) を含有し、他方はステロイドを含有する。この提示の特別な利点は、1日に1ないし2回投与可能な化合物 (1) を基礎とする組成物と、より頻繁に、例えば毎時間投与することが可能なステロイド系組成物とを提供することにある。

この発明によると、局所用製剤 (topical formulation) は、同じ組成物もしくは別々に投与

- 11 -

の、および当業者に公知の基準に従って投与量を変更することができる。溶液および懸濁液に関しては、医薬組成物の1滴の体積も考慮する必要がある。

この発明による医薬組成物の眼内圧力低下効果は、例えば Arch.Ophthalmol., 1969, 82, 381-384 または J.Ocul.Pharmacol., 1985, 1 (2), 161-168 に記載されているように大量の水を経口投与する試験で、動物、例えばウサギについて決定することができる。

このように、この特許出願に記載されている化合物 (1) の眼内圧力に対する効果が、ウサギにおいて研究された。5%グルコース溶液の静脈内注射によって眼内圧力が上昇した後の、眼科用ローションの形態にあるこの化合物の投与は、眼内圧力を速やかにその正常値に戻すことを可能にする。

適切な製剤を調製するために、この医薬組成物は、局所点眼用または一般的な投与用の適当な担体と混合することができる。点眼に適した製剤用

される形態のいずれかで、異なる量の有効成分を含有することができる。

化合物 (1) は、薬剤の 0.00001 ないし約 1 重量%、特に好ましくは 0.00001 ないし 0.1 重量% に相当する。単位投与形態には、1mgないし 50 mg、好ましくは、5mgないし 25mg が含有される。例々の場合において、投与される量と投与の回数とは、選択したステロイドの能力、治療しようとする疾患の重さ、および患者の応答に依存する。

ステロイドは、薬剤の 0.05 ないし約 1.5 重量% に相当する。眼に適用される単位投与形態には、20ないし 600ug が含まれている。例々の場合において、投与しようとする量と投与の回数とは選択したステロイドの能力、疾患の重さ、および患者の応答に依存する。

この発明の他の特徴によると、2種類の有効成分、すなわち化合物 (1) およびステロイドは同時に投与されるものであり、その好みの濃度で同一製剤中に含まれる。ステロイドが点眼の他に組織的または局所的に投与される場合には、上述

- 12 -

担体としては、水、水と低級アルカノール類、植物油もしくは鉱物油のような水混和性溶媒との混合物を挙げることができる。この混合物は、ヒドロキシエチルセルロース、オレイン酸エチル、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンおよび眼科用に適した他の非毒性水溶性ポリマーを 0.5 ないし 5 重量% 含有する。上記非毒性水溶性ポリマーには、例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロビルメチルセルロースのアルカリ金属誘導体のようなセルロース誘導体、ポリアクリル酸塩およびエチルアクリレートのようなアクリレート、ポリアクリルアミド、ゼラチン、アルギメント、ベクチン、トラガカントゴム、カラヤゴム、キサンタンガム、カラゲナン、塞天およびアラビアゴムのような天然生成物、デンプン酢酸塩、ヒドロキシエチル化デンプンエーテルおよびヒドロキシプロビル化デンプンのようなデンプン誘導体、およびポリビニルアルコール、ポリビニ

- 13 -

- 14 -

ルビロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレンオキシド、中性カルボポル(carbopol)またはこれらのポリマーの混合物のような他の合成樹脂がある。この医薬製品は、非毒性の補助剤を含むこともできる。非毒性補助剤には、例えば、乳化剤、防腐剤、加湿剤、きめ改質剤(*texturing agent*)および他の物質、例えば、ポリエチレングリコール 200、300、400および600、カルボワックス1000、1500、4000、6000および10,000、四級アンモニウム化合物、低温で攻撃性を有することなく殺菌特性を示すことが知られているフェニル水銀塩、チメロザール、プロビルバラベン、ベンジルアルコール、フェニルエタノールのような抗生成物、アルカリ金属の塩化物、ホウ酸塩、酢酸塩もしくはグルコン酸塩緩衝剤のような等張剤(*isotonic agent*)、メタ基亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエンもしくは類似の試薬のような酸化防止剤、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、ポリエチレンモノ

- 15 -

パルミチン酸ソルビタン、ジオクチルスルホスクシネット、モノチオグリセロール、エチレンジアミン四酢酸等の通常使用されている他の試薬がある。

さらによく、例えばリン酸緩衝液、ホウ酸等張液、アルカリ金属塩化物の等張液もしくはトリスのような許容し得る眼科用賦形剤を使用することができる。

この医薬製品は、粒子が水溶性もしくは非水溶性のポリマーである懸濁液であってもよい。そのような懸濁液には、ミクロ粒子もしくはナノ粒子のような微小体が含まれていてもよい。

この発明による組成物は、化合物(1)の他に、さらに治療薬剤を含んでいてもよい。したがって、抗菌剤、麻酔剤、もしくは他の薬剤が存在し得る。

以下の実施例はこの発明を説明するものであるが、これに限定されるものではない。

- 16 -

実施例 1

場所用溶液

化合物(1)	1mg
塩化ナトリウム	9mg
蒸留水(十分量)	1ml
1N NaOH(十分量)	pH = 5.5

溶液のこれらの成分を通常の条件下で混合し、点眼液を得る。

実施例 2

場所用溶液

化合物(1)	1mg
マレイン酸チモール	5mg
塩化ベンザルコニウム	0.1mg
塩化ナトルウム	9mg
蒸留水(十分量)	1ml
1N NaOH(十分量)	pH = 5.5

溶液のこれらの成分を通常の条件下で混合し、点眼液を得る。

出願人代理人 幸田士 錦江武彦

- 17 -